

## Отзыв официального оппонента

Гулевской Анны Васильевны *на диссертацию Газизова Дениса Аликовича*  
на тему “Синтез и свойства азоло[*a*]аннелированных птеридинов”, представленную на  
соискание ученой степени кандидата химических наук  
по специальности 1.4.3 - Органическая химия

**Актуальность темы и цель диссертационной работы.** Диссертационная работа Д.А. Газизова посвящена синтезу и свойствам азоло[*a*]аннелированных птеридинов. Значимость птеридинов общеизвестна: живые организмы синтезируют производные птеридина, где они выполняют функции пигментов, ферментативных кофакторов, витаминов и пр. Синтетические производные птеридина также демонстрируют разнообразную биологическую активность, достаточно упомянуть цитостатики метотрексат и пралатрексат, а также калийсберегающий диуретик триамтерен. Гетероконденсированные птеридины представлены в природе не так широко, как функциональные производные птеридина, но не менее значимы. Среди них молибдоптерин (пираноптеридиндителилат) - важнейший кофактор молибден- и вольфрамсодержащих энзимов; N<sup>5</sup>,N<sup>10</sup>-метилен-5,6,7,8-тетрагидрофолиевая кислота (имидазоптеридин) - кофермент, отвечающий за перенос одноуглеродного фрагмента в *de novo* синтезе тимидиловой кислоты и пуриновых нуклеотидов; 5,10-метилен-5,6,7,8-тетрагидрометаноптерин - кофермент, участвующий в процессе метаногенеза. При этом исследования в области химии птеридинов, аннелированных гетерокольцом, немногочисленны. Следует также отметить, что составной структурной частью объектов диссертационного исследования - азоло[*a*]птеридинов служит азоло[1,5-*a*]пиримидиновый фрагмент. Азоло[1,5-*a*]пиримидины являются перспективными флуорофорами. Поэтому тематика, выбранная диссертантом, безусловно, актуальна как с теоретической, так и практической точек зрения.

**Оценка содержания диссертации.** Диссертационная работа представлена на 194 страницах машинописного текста, имеет классическую структуру, включающую введение, литературный обзор (глава 1), обсуждение собственных исследований автора (глава 2), экспериментальную часть (глава 3), заключение, перечня сокращений и обозначений, списка литературы и приложений. Работа содержит 203 ссылки на литературные источники, 89 схем, 14 таблиц и 37 рисунков.

Во **Введении** автор указывает на актуальность выбранной тематики диссертации, убедительно аргументирует необходимость выполненного исследования, формулирует его цели и задачи, а также перечисляет положения, выносимые на защиту.

В **главе 1** диссертации представлен литературный обзор методов синтеза и модификации пирроло- и азолоаннелированных птеридинов. Обзор хорошо структурирован, в нем последовательно рассмотрены аннелирование азольного или пиррольного ядра к производным птеридина, синтеза на основе азолопиримидинов или азолопиразинов, достройка двух колец к уже имеющемуся пиразиновому, пиримидиновому или азольному ядру и, наконец, модификация азолоптеридинов с использованием S<sub>N</sub><sup>H</sup>-методологии. Обзор содержит множество ссылок на работы, опубликованные после 2010 года (дата выхода последнего обзора по синтезу гетероконденсированных птеридинов), что позволяет читателю оценить современное состояние исследований в указанной области. В целом, обзор достаточно аналитичен, однако местами, особенно в части методов синтеза азолоптеридинов, текст чересчур лаконичен, а схемы не всегда компенсируют этот недостаток.

**Глава 2** диссертации состоит из пяти разделов. В **разделе 2.1** представлены два разработанных диссертантом подхода к синтезу 6,7-диаминоазолопиримидинов - ключевых исходных веществ для получения мостиковых азолоптеридинов. В первом из них особенно ценными являются представленные эффективные методики нитрования триазоло- и



пиразолопиримидинов, а также подход, позволяющий в ходе гетероаннелирования к аминоказолу получать азолопиримидин сразу с двумя азотсодержащими функциями в положениях 6 и 7. В *разделе 2.2* описаны реакции циклизации триазоло- и пиразоло[*a*]пиримидин-6,7-диаминов под действием глиоксаля, 1,2-дикетонов, ортомуравьиного эфира и сероуглерода, приводящие к образованию целевых азолоптеридинов, их фенантроаннелированных аналогов и триазолопуринов. Представлена также реакция диазотирования указанных диаминов, позволяющая получать 2*H*-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,2,3]триазоло[4,5-*e*]пиримидины. Таким образом, раскрыт синтетический потенциал азоло[*a*]пиримидин-6,7-диаминов как предшественников разнообразных полиядерных азотистых гетероциклов. В *третьем разделе этой главы* представлены результаты исследования реакции гетарилирования  $\pi$ -избыточных (гетеро)ароматических молекул, в которых триазоло[*a*]птеридины использовались в качестве электрофильных субстратов. Раздел начинается с теоретического рассмотрения региоселективности нуклеофильной атаки в триазоло[*a*]птеридинах, на основании которого делается прогноз о нуклеофильной атаке на атом С(5) данной гетеросистемы, что и подтверждает выполненный эксперимент.  $\sigma^H$ -Аддукты триазоло[*a*]птеридинов и  $\pi$ -избыточных (гетеро)ароматических нуклеофилов были далее подвергнуты окислительной ароматизации и получена серия 5-(гет)арилпроизводных триазоло[*a*]птеридинов. Диссертант также обнаружил, что при использовании избытка нуклеофила в условиях кислого катализа протекает двойная реакция гетарилирования, затрагивающая не только атом С(5) исходной молекулы триазоло[*a*]птеридина, но и атом С(7). В результате образуются 5,7-ди(гет)арилпроизводные тетрагидротриазолоптеридины. Реакция была распространена и на пиразолоптеридины. Была также показана возможность получения 5,7,8-триарилтриазоло[*a*]птеридинов. Во всех этих разделах диссертант уделяет особое внимание доказательству структур полученных соединений на основании данных корреляционных методов ЯМР спектроскопии и рентгеноструктурного анализа. В *разделе 2.4* диссертант представил результаты всестороннего исследования оптических свойств полученных соединений (спектры поглощения и флуоресценции) и обсудил закономерности их изменения в зависимости от природы заместителей в различных кольцах азоло[*a*]птеридиновой гетеросистемы. Экспериментальные данные были дополнены квантово-химическими расчетами энергий граничных орбиталей и ширины зоны проводимости. *Заключительный раздел* этой главы содержит данные о результатах биологических испытаний синтезированных соединений на антибактериальную, антимикотическую и противовирусную активность. Некоторые соединения проявили указанную активность, но недостаточно выраженную для дальнейшего изучения.

*Глава 3* диссертации содержит общую часть с описанием использованных в исследовании спектральных и прочих научных приборов, процедур выполнения квантово-химических расчётов и биологических испытаний, а также сводку синтетических методик с цифровым описанием физико-химических характеристик полученных веществ.

Завершает диссертацию *Заключение*, которое соответствует сформулированным во введении целям и задачам исследования.

**Научная новизна.** Тщательный анализ результатов исследования (глава 2 и глава 3 диссертации), автореферата и публикаций Д.А. Газизова показывает, что рецензируемую работу отличает высокий уровень научной новизны и очевидная практическая значимость.

Предложено два новых метода синтеза птеридинов, аннелированных азольным ядром (1,2,4-триазольным, пиразольным, бензимидазольным) по ребру *a*. Первый из них основан на использовании доступных аминоказолов в качестве исходных веществ и включает четыре последовательные стадии аннелирования пиримидинового кольца с образованием 7-аминоказолопиримидинов, нитрование в положение 6, восстановление нитрогруппы и циклизацию под действием 1,2-бизлектрофильных реагентов. Во втором из предложенных



методов 6,7-диаминоазолопиримидины получали из тех же исходных веществ альтернативным однореакторным способом. В результате синтезирована широкая серия ранее неизвестных азоло[*a*]птеридинов.

Показано, что азоло[*a*]пиримидин-6,7-диамины служат удобными предшественниками для получения разнообразных полиядерных азотистых гетероциклов (фенантроаннелированных по пиразиновому ядру азолоптеридинов, триазолопуринов, 2*H*-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*][1,2,3]триазоло[4,5-*e*]пиримидинов).

Установлено, что триазоло- и пиразоло[*a*]птеридины вступают в реакции гетарилирования с  $\pi$ -избыточными (гетеро)ароматическими молекулами (пирролом, индолом, тиофеном, полифенолами), образуя продукты присоединения нуклеофила по положению 5.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Обнаружена беспрецедентная реакция двойного гетарилирования с участием триазоло[*a*]птеридинов и  $\pi$ -избыточных (гетеро)ароматическими молекулами (пирролом, индолом, тиофеном), в ходе которой пиримидиновое ядро C(5),C(7)-бисаддукта окисляется за счёт восстановления соседнего пиразинового ядра в рамках одной азолоптеридиновой гетеросистемы. Формально превращение протекает через два последовательных 1,5-Н сдвига.

Разработаны два эффективных метода синтеза 6,7-диаминоазоло[*a*]пиримидинов - ключевых исходных веществ для получения мостиковых азолоптеридинов, а также других полиядерных гетероциклических систем, содержащих азолопиримидиновый фрагмент. Особенно ценными представляются предложенные диссертантом методики нитрования 7-аминоазоло[*a*]пиримидинов, а также однореакторный подход, позволяющий получать азолопиримидины с двумя азотсодержащими функциями в положениях 6 и 7 исходя из аминоказола. Все стадии указанных синтезов оптимизированы.

Осуществлен синтез широкой серии новых птеридинов, аннелированных азольным ядром (1,2,4-триазольным, пиразольным, бензимидазольным) по ребру *a*.

Показано, что на основе этил(фенантро[9,10-*g*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]птеридин-2-карбоксилата) **18la** и родственных соединений **18xa**, УФ спектры которых весьма чувствительны к присутствию следовых количеств пероксидов, могут быть созданы тест-системы для определения органических пероксидов.

Найдена относительно высокая подвижность носителей зарядов в ряду 7,8-дизамещенных этил([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]птеридин-2-карбоксилатов) **18la-1c**, что позволяет рассматривать эти соединения как перспективные полупроводники.

Синтезированные азоло[*a*]птеридины проявляют противогрибковую, антибактериальную и противовирусную активность разной степени выраженности.

**Методология и методы диссертационного исследования** основаны на анализе литературных данных и направленном органическом синтезе в соответствии с его теоретическими принципами. Для контроля за ходом реакции в ряде случаев использовался метод ВЭЖХ. Для обсуждения направленности выполненных реакций (региоселективность, наблюдаемые перегруппировки и т.п.) были привлечены методы квантовой химии. Строение синтезированных соединений подтверждено с применением комплекса физико-химических методов:  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  ЯМР спектроскопии, включая корреляционные методики  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC и  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC, рентгеноструктурного и элементного анализа, масс-спектрометрии высокого разрешения.

**Достоверность результатов** обеспечена воспроизводимостью экспериментальных данных, применением современного сертифицированного спектрального оборудования и методик обработки спектральных данных, соответствием результатов и выводов диссертации современным теоретическим концепциям органической химии.



**Высокий научный уровень выполненного исследования** подтвержден наличием у диссертанта 9 научных работ, из которых 4 - статьи, опубликованные в зарубежных рецензируемых научных журналах Q1-Q3, входящих в международные базы Scopus и Web of Science и определенных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ. Результаты работы докладывались на всероссийских конференциях (5 тезисов докладов). Автореферат и публикации соответствуют и в полной мере освещают результаты выполненной работы. Необходимо отметить, что в заключении к диссертации сформулированы Перспективы дальнейшей разработки темы, что, безусловно, важно для любой работы.

**Вопросы для дискуссии и замечания:**

1. Задача исследования под номером 2 “Синтезировать полициклические системы, включающие азолопиримидиновый фрагмент, в том числе азоло[*a*]птеридины” не вполне соответствует названию диссертации. Почему в названии диссертации не отражен синтез других гетеросистем, содержащих азолопиримидиновый фрагмент ?
2. По мнению диссертанта, превращение **3g**→**8** - результат декарбоксилирования. Более вероятным представляется электрофильное *inco*-замещение.
3. Перегруппировка соединений **4** в изомеры **3** происходит, по-видимому, через иминоформу исходной молекулы. Атака гидроксид-иона на атом углерода, несущий аминогруппу, представляется менее вероятной. Рассматривался ли этот вариант в квантово-химических расчетах?
4. В таблице 2.3 на с. 77 диссертации одна из колонок содержит величины  $E_{0-0}$ , при этом в тексте не сказано, что это за величина и не обсуждаются цифры, представленные в этой колонке. И только на с.81 из обсуждения к таблице 2.4 сообщается, что это оптическая ширина запрещенной зоны.
5. Заключение к диссертации вызывает ощущение недооценки диссертантом собственных исследований. Пункты заключения должны отвечать целям и задачам диссертации и, по своей сути, должны быть выводами теоретическими или практическими, сделанными на основании исследований по каждому пункту. Например, пункт 2 заключения: “Продемонстрирован синтетический потенциал полученных вицинальных диаминов в реакциях гетероциклизации с образованием пяти- или шестичленных аннелированных циклов.” *Каких конкретно циклов?* Пункт 5 должен содержать описание найденных закономерностей в изменении фотофизических свойств азолоптеридинов, а не просто сообщать, что эти свойства изучались. В пункте 6 нужно было указать конкретно, какие вещества продемонстрировали высокую подвижность носителей зарядов.
6. Номенклатура. В названиях соединений заместители перечисляются по алфавиту (русскому, а не английскому). Этилацетат мы пишем по-русски слитно, следовательно, и этилсаркозинат следует писать слитно, а не на английский манер. Я не против английского языка, но почему бы в русскоязычном тексте вместо термина “one-pot” не использовать слово “однореакторный”. Обозначение Ph соответствует фенильному радикалу  $C_6H_5$ , поэтому вместо сокращений типа 4-ClPh, 2,4-диClPh необходимо использовать 4-Cl- $C_6H_4$ , 2,4-Cl<sub>2</sub> $C_6H_3$  и т.п.
7. В диссертации встречаются опечатки и стилистические неточности: sH-аддукт (с.6, должно быть  $\sigma^H$ -комплекс), пропиональдегид (с.13, пропаналь или пропионовый альдегид, а на схеме 1.2 вообще указан бутаналь), о-аминоацетиленопроизводное (с.13, хотя бы *орто*-аминоалкинильное производное), пропильный енамин (с.13, жаргон), гидразинпроизводное (с.18, гидразинопроизводное) и т.д. Перечислять все не имеет смысла. Есть ошибки в рисунках и схемах. Подписи к рисункам не всегда корректны (см. рис.2.7).
8. В Списке литературы не все ссылки оформлены по ГОСТ.



9. В тексте имеются нерасшифрованные в списке сокращений аббревиатуры, хотя они должны расшифровываться в тексте при первом употреблении. Поэтому иногда перед читателем (не специалистом-фотохимиком) возникает трудная задача понять написанное: “Радиус полости Онзагера для соединений **181a-1c** был получен по формуле 2.2 из объема GEPOL в расчете CPCM, реализованном в ORCA” (с. 83). В списке сокращений нет ни одной из трёх аббревиатур.

В заключении, хотелось бы еще раз подчеркнуть высокий уровень, научную и практическую значимость, цельность и значительный объем диссертационного исследования Д.А. Газизова.

Считаю, что диссертационное исследование Д.А. Газизова соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки) в следующих пунктах: выделение и очистка новых соединений, открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования; развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений.

Диссертационное исследование Газизова Дениса Аликовича на тему “Синтез и свойства азоло[а]аннелированных птерицинов”, представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение научной задачи, имеющей большое значение, а именно разработки удобных и эффективных методов синтеза азоло[а]птерицинов - соединений, перспективных как с точки зрения биологической активности, так и демонстрирующих другие полезные свойства (флуоресцентные, проводящие и пр.). По поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне диссертация Д.А. Газизова отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям и отвечает критериям, изложенным в п.9 Положения о присуждении учёных степеней в УрФУ, а её автор, Денис Аликович Газизов, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

Гулевская Анна Васильевна, профессор

доктор химических наук по специальности 1.4.3. (02.00.03) Органическая химия  
заведующая кафедрой органической химии химического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южный федеральный университет» (ЮФУ)

Адрес: 344090 г. Ростов-на-Дону, пр. П. Зорге, д. 7, химический факультет ЮФУ

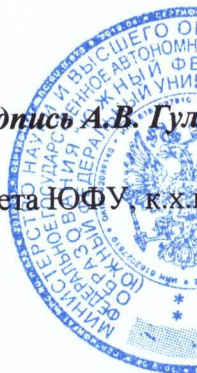
Телефон: +7 928 197 20 78

Электронный адрес: [agulevskaya@sfedu.ru](mailto:agulevskaya@sfedu.ru)

Дата 22 августа 2023 г.

*Подпись А.В. Гул*

Декан химического факультета ЮФУ, к.х.н.



Е.А. Распопова